

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN BEI HUNDEN MIT STAUUNGSZIRRHOSE ZUR VERGLEICHENDEN MESSUNG DES PFORTADERDRUCKES UND DES GALLEFLUSSES

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Dimitrios Kiskinis
aus Neos-Marmaras-Chalkidikis
Griechenland

1977

1978 № 129

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN BEI HUNDEN MIT STAUUNGSZIRRHOSE ZUR VERGLEICHENDEN MESSUNG DES PFORTADERDRUCKES UND DES GALLEFLUSSES

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Dimitrios Kiskinis
aus Neos-Marmaras-Chalkidikis
Griechenland

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan	:Prof. Dr. med. E. Rügheimer
Referent	:Priv. Doz. Dr. med. W. Schellerer
Koreferent	:Prof. Dr. med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 15-12-1977.

Herrn Prof. Dr. med. G. Hegemann, Direktor der chirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich, daß ich die Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W. Schellerer für die Überlassung des Themas und seine stets freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Beim experimentellen Teil der Arbeit waren mir Herr Prof. Dr. med. P. Hermanek und Herr Dr. med. B. Holik stets behilflich, wofür ich mich hiermit herzlich bedanke.

Besonderer Dank gebührt Herrn P.D. Dr. Dr. P.O. Schwille, Leiter der experimentellen Abteilung der Chirurgischen Klinik für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die sachkundige Unterstützung.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548225_0056

INHALTSVERZEICHNIS

A.	Anatomische Grundlagen	Seite 1
B.	Pathologie und Pathophysiologie der zirrhotischen Leber	Seite 7
C.	Teil I	
	1. Problemstellung	Seite 16
	2. Methoden und Materialien	Seite 18
	3. Diskussion	Seite 25
	4. Zusammenfassung	Seite 30
D.	Teil II	
	1. Neue Problematik	Seite 32
	2. Durchführung der Experimente	Seite 32
	3. Ergebnisse und Diskussion	Seite 36
	4. Zusammenfassung	Seite 36
	5. Klinische Anwendung	Seite 37
E.	Literaturverzeichnis	Seite 38

A. ANATOMISCHE GRUNDLAGEN

Die architektonische Grundstruktur der Leber und die nächst höhere Funktionseinheit ist das Leberläppchen. Ein Leberläppchen ist mehrere Millimeter lang, und der Durchmesser beträgt 0,8 Millimeter. Die Leber ist aus ca. 80.000 bis 100.000 solcher Läppchen aufgebaut. Jedes Läppchen hat in seiner Mitte die Zentralvene, und die Hepatocyten laufen von der Peripherie aus radiär auf sie zu (8).

Die Leber ist ein blutdurchfluteter Gewebsschwamm, dessen Parenchym anatomisch aus Zellplatten besteht. Diese Zellplatten sind bei den Säugern und Vögel einschichtig, so daß das Blut an mindestens zwei Flächen mit der Leber-epithelzelle in Kontakt tritt. Die Hohlräume des Zellschwamms sind von Endothel ausgekleidet und als Sinusoide ausgebildet, deren Durchmesser 4-15 μ m beträgt. Durch sie fließt das Blut von der Peripherie in Richtung Zentralvene. An der Läppchenperipherie bilden die Leberzellen die sog. Grenzplatte, die nur von Arteriolen der Arteria hepatica, von Venolen der Vena portae und Gallenkanälchen durchbrochen wird (8).

Die Blutversorgung der Leber erfolgt im Normalfall zu 25 bis 30 % aus der Arteria hepatica und zu 70 bis 75 % aus der Pfortader. Der gesamte Blutfluß durch die Leber beträgt beim Hund 100 bis 150 ml / Minute und 100 g Lebergewebe. Dies entspricht etwa 25 % des Herzminutenvolumens.(6).

Beim Hund beträgt der mittlere arterielle Druck 100 bis 130 mm Hg (130 bis 169 cm H₂O), der Pfortaderdruck 7 bis 10 mm Hg (9 bis 13 cm H₂O) und der Lebervenenendruck 1 bis 2 mm Hg (1,3 bis 2,6 cm H₂O). Der größte Druckabfall erfolgt in den Pfortaderästen, was andeutet, daß der sinusoidale Druck niedrig ist. Der physiologische Weg des

arteriellen Blutes in der Leber geht über die Sinus; zwischen der Arteria hepatica bzw. der Vena portae und den Lebervenen wurden keine anatomisch faßbaren Anastomosen beschrieben.

Der Sauerstoffbedarf der Leber wird von beiden Gefäßsystemen je zur Hälfte gedeckt. Wird mehr Sauerstoff benötigt, wird reflektorisch der Zustrom aus der Vena portae vermindert und der aus der Arteria hepatica verstärkt (5).

Den größten Anteil am zellulären Aufbau der menschlichen Leber stellen die polygonalen epithelialen Parenchymzellen (Hepatocyten) dar, die zum besseren Kontakt mit dem vorbeiströmenden Blut als Leberzellplatten in einzelliger Lage angeordnet sind. Ihre Zahl beträgt am gesunden Organismus ca. 120 Billionen; sie machen etwa 70 % der Organmasse aus.

Jede Leberzelle stellt eine kompartmentierte Individualität dar und ist mit einer Fülle von Organellen unterschiedlicher Funktion ausgestattet (8). Der Durchmesser des Hepatocyten beträgt 17 - 30 μ m. Sie können je nach ihrer Funktion im Tagesrhythmus (glykogenaufbauende Phase - galleaufbauende Phase) ihre Größe ändern. Die Leberepithelzellen besitzen nicht selten zwei und mehr Kerne. Je nach ihrer Nachbarschaft besitzt die Leberzellmembran drei verschiedene Oberflächenstrukturen: (11)

- zur Nachbarzelle hin : Oberfläche glatt, keine Microvilli, oft gefaltet.
- zum Gallenkanälchen hin: Microvilli.
- zum Disseschen Raum hin : zahlreiche Microvilli.

Die Gallenkapillaren, deren Querschnitt 0,5 bis 1 μ m beträgt, besitzen keine eigene Wand, sondern werden von Einbuchtungen zweier oder mehrerer Hepatocyten gebildet. Bei den

Säugern begrenzen meist nur zwei Leberzellen die Gallenkapillare. Sie liegen also innerhalb der Leberzellplatten, denen sie bis zur Grenzplatte in die Peripherie folgen. Die Zellmembran zeigt elektronenmikroskopisch im Bereich der Gallenkapillare keinerlei strukturelle Besonderheiten. In der Nachbarschaft der Kanälchen ist jedoch das Hyaloplasma verdichtet. Es enthält polymorphe Einschlüsse; das sind kleine Bläschen mit rundlichen Partikeln und kleine dichte Körperchen unbekannter Struktur und Herkunft, ferner Lysosomen. Diese Zone ist 80 - 100 um dick und scheint das übrige Zytoplasma vom Kanälchen abzugrenzen. In radiärer Anordnung ragen von der Leberzellmembran gebildete Microvilli in das Kapillarlumen. Fast bis an die Lichtung der Gallenkapillaren heran reichen Desmosomen, die den Zusammenhalt der Leberzellmembranen sichern (12).

Einige Autoren wie ROUILLER, PAVEL, COSSEL vertreten die Ansicht, daß zwischen Gallenkapillaren und Disseschem Raum Verbindungen bestehen. Danach stehen die Gallenkanälchen in offener Verbindung mit dem Disseschen Raum und über diesen durch Lücken in der Wand der Lebersinusoid mit deren Lichtung. Nach COSSEL bilden die Gallenkanälchen, der Dissesche Raum und die Lebersinusoid ein interparenchymatöses Kanälchensystem, das drei Abflußmöglichkeiten hat:

- über die Gallenkanälchen in die Gallengänge,
- über den Disseschen Raum und durch die Endothelporen der Sinusoid in das Blut,
- bei Verschuß der Sinusoidporen über den Disseschen Raum in die periportalen Gewebsspalten und Lymphgefäße.

Im Gegensatz zu diesen Behauptungen von Verbindungen der Gallenkanälchen zum Disseschen Raum, zu den Lebersinusoïden und zu den periportalen Lymphgefäßen gelangten HAMP-TON, IZARD, NOVIKOFF und ESSNER, STEINER und CARRUTHERS

ebenfalls anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen zur Auffassung, daß es Verbindungen der genannten Art unter gewöhnlichen Verhältnissen in der Leber bei Mensch und Tier nicht gebe (5) .

Sekretion der Galle

Im Zytoplasma der Leberepithelzellen der Ratte finden sich sog. Dense Bodies, und besonders in der Nachbarschaft der Gallenkapillaren die Dense Peribiliary Bodies (PALADE, STEKEVITZ). Ihre chemische Struktur und ihre Funktion im Stoffwechsel sind unbekannt. Es scheint sich bei den Einschlüssen um Lipide zu handeln. Wenn das zutrifft, könnten diese Körperchen die Quelle der Lipide in der Lebergalle sein. Darüber, in welcher Form die Hepatocyten die anderen festen Bestandteile der Lebergalle (z.B. Gallenprotein, G-Pigmente, G-Säuren, G-Salze) ausscheiden, ist nichts bekannt.

Durch Zellorganellenveränderungen nach Gabe von Choleretika wurde gezeigt, daß an der Gallensekretion der Kern, der Golgikomplex, Lysosomen und Mitochondrien sind. Das endoplasmatische Retikulum und die Ribosomen zeigten keine Veränderungen. Auch reagierten die Gallenkapillaren bei Cholerese mit Dilatation und Verstreichen der Microvilli (DVORAK und HORKY).

Da die Leberzellmembranen während des Übertritts von Galle in die Kanälchen keine Veränderungen aufweisen, soll die Gallensekretion durch Transmembranosis, d.h. durch einfachen Durchtritt durch die Zellmembran, erfolgen (12).

WHEELER meint, daß der Vorgang der Gallenproduktion seinen Anfang in den Gallenkanälchen nimmt, und es scheint bedeutende Beweise zu geben, daß aktiver Transport spezifischer

Lösungen , besonders organischer Anionen, die primäre osmotische Triebkraft für die Bewegung von Wasser und anderer gelöster Stoffe in das Lumen des Gallenkanälchens darstellt. Weiter fand er bei seinen Versuchen am Hund, daß pro mmol sezernierter Taurocholsäure 6 μ l Galle produziert werden. Durch Clearanceuntersuchungen mit Mannitol, Erythritol und Kreatinin kam er zu dem Schluß, daß die Galle aus einer von der Gallensalzkonzentration im Hepatocyten abhängigen und einer davon unabhängigen Fraktion bestehen muß(14).

WILDGRUBE bezeichnet das Ausschleusen der konjugierten Cholsäuren und ihre Anreicherung in den Gallenkapillaren kinetisch als aktiven Transport. Außerdem erbrachten seine Experimente, daß bei Hunden etwa 40 - 60 % des sezernierten Gallenvolumens von der Gallensäurekonzentration unabhängig sind. Auch zum Sekretionsdruck konnte keine Proportionalität gefunden werden, da die Druckwerte selbst bei erheblich reduzierten und kaum noch meßbaren Sterikonzentrationen unverändert hoch blieben. Versuche mit Na/K-Hemmer wie Quabain weisen dem Na-Transport eine für den Gallenfluß und den Gallenserektionsdruck determinierende Funktion zu (Na/K-ATPase) (15) .

A. FISCHER schreibt zum Mechanismus der Gallenbildung und Gallenausscheidung: die Rolle der Kupfferschen Sternzellen besteht zweifelsohne in der Mitwirkung bei der physiologischen Zerstörung der Erythrozyten und bei der Bilirubinbildung. Sie phagocytieren Bakterien, ungelöste Teilchen und kolloide Suspensionen aus dem Blut. Die Kupfferschen Zellen vermögen jedoch nur solche Partikel zu phagocytieren, die im Blut eine Eiweißhülle besitzen. Diese Hüllenbildung kann durch große Dosen Heparin verhindert werden.

Außer der Phagocytentätigkeit ist das RES an der Bildung von Immunkörpern beteiligt. So sind bei der Hepatitis die Kupfferschen Zellen stark basophil und enthalten viel

Ribonukleinsäure. Möglicherweise bilden diese Zellen die bei Leberläsionen beobachteten Paraproteine.

PAVEL ist nahezu der einzige Autor, nach dessen Ansicht die Kupfferschen Zellen die Galle produzieren. Die Galle gelangt seiner Meinung nach über den Disse'schen Raum in die Gallenkapillaren. Die polygonalen Zellen resorbieren demnach lediglich überschüssiges Wasser.

Auf der anderen Seite zeigten Fluoreszenzuntersuchungen, daß das Fluorescein vom Blut unmittelbar von den polygonalen Leberzellen aufgenommen wird. Es kommt dabei zur periodischen Entstehung von Vakuolen (HIRT). Wurden die Leberzellen während der Untersuchung mit z.B. Chloroform geschädigt, so änderte sich ihre Permeabilität in reversibler Weise und das Fluorescein wurde nicht in die Gallenkapillaren, sondern in die Sinusoide entleert.

Wurde der Ductus choledochus ligiert, so stieg der Druck in den Gallenwegen auf ca. 13 mm Hg. Jetzt entleerte sich die fluoresceinhaltige Galle entweder über aufgerissene Gallenkapillaren oder über einzelne vakuolisierte Leberzellen in die Sinusoide. Die Untersuchung schließt nicht aus, daß die Galle auch über Lymphwege abfließt.

ANDREWS wiederum hält es für unbewiesen, daß die Gallenkapillaren mit den Gallenwegen zusammenhängen. Er hält es vielmehr für möglich, daß die Gallenkapillaren die Lymphwege der Leber sind. Da die Gallengänge reichlich mit arteriellem Blut versorgt sind, schließt er aus bestimmten Perfusionversuchen mit Bromsulphonthalein, daß die Gallenbildung und Gallenausscheidung durch die Epithelien der Gallengänge erfolgt (5).

B. PATHOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DER ZIRRHOTISCHEN LEBER

Der portale Druck und die Bedeutung der Leber für den allgemeinen Kreislauf.

Voraussetzung des Kreislaufs in der Leber ist ein höherer Druck in der Pfortader als in der Lebervene. WAKIM stellte anhand von Untersuchungen fest, daß bei gesunden Hunden der Druck in der Pfortader durchschnittlich 7,2 cm H₂O, in der Lebervene 2,1 cm H₂O und in der Vena cava inferior 1,8 cm H₂O betrug.

Der Druckabfall in Richtung der Lebervene ist die Voraussetzung der normalen Läppchenstruktur. Bei Änderung der Druckverhältnisse konvergieren die Leberzellen nicht mehr in Richtung der Zentralvene sondern zum Portalfeld hin.

Die portale Hypertension, eine Erhöhung des Drucks im Pfortadersystem, kann verschiedene Ursachen haben. Ob die Arterien bei der portalen Hypertonie eine Rolle spielen, ist zwar nicht entschieden, liegt aber im Bereich des Möglichen. Erwiesenermaßen führt eine Concretio pericardii oder eine rechtsseitige Herzinsuffizienz zur Erhöhung des Drucks in der Vena cava inferior und in der Lebervene auf 10 - 30 cm H₂O. Kompensatorisch muß der portale Druck ebenfalls steigen. Zur portalen Hypertonie kommt es weiter bei Veränderungen wie Sklerose, Thrombose und Kompression der Pfortader. Ein weiterer Grund für die portale Hypertension ist die Erhöhung des Widerstands innerhalb der Leber bei Leberzirrhose. Bei der Zirrhose ergaben sich Druckwerte von 30 - 60 cm H₂O intraoperativ gemessen. Als sicheres Zeichen einer portalen Hypertonie gelten Druckwerte über 30 cm H₂O in der Pfortader.

Was die Rolle der Leberarterie betrifft, so hängt sowohl der intrahepatische wie der portale Druck von der arteriellen Durchblutung ab (ENGSTRAND). Nach Unterbindung der Leberarterie sinkt sowohl bei gesunden wie auch bei zirrhotischen Hunden der portale Druck vorübergehend ab um später wieder anzusteigen (CALDWELL).

Eine Abbindung der Pfortader führte ebenfalls zu einer Erhöhung des portalen Drucks auf 35 - 50 cm H₂O. Eine Woche später beobachtete man einen spontanen Rückgang der Druckerhöhung. Es hatte sich offensichtlich ein Kollateralkreislauf ausgebildet. Es erhebt sich hier die Frage, warum der portale Druck bei der Leberzirrhose hoch bleibt, obwohl zur Entwicklung eines Kollateralkreislaufs viel mehr Zeit zur Verfügung steht. Beim Kollateralkreislauf handelt es sich um sog. ECKsche Fisteln, die einerseits insuffizient sind und zum Anderen ihrer Blutungsneigung wegen eine ständige Gefahr bedeuten.

NEWMAN und COHEN untersuchten die Strömungsgeschwindigkeit im Bereich der Pfortader. Die normale Strömungsgeschwindigkeit betrug 10 cm/ sec. Bei der Leberzirrhose sank sie auf 5 cm/ sec. ab.

KOVALSKI und ABELMAN beobachteten bei zirrhotischen Patienten eine wesentliche Erhöhung des Minutenvolumens. Sie interpretieren diesen Befund als Ergebnis entweder einer generalisierten Dilatation der peripheren Arterien, oder durch arteriovenöse Shunts, die sich in der zirrhotischen Leber ausbilden. POPPER und ELIAS konnten nachweisen, daß in den bindegewebigen Septen der zirrhotischen Leber Anastomosen zwischen Pfortader, Lebervene und Leberarterie entstehen, über welche das afferente Blut unter Umgehung der Sinusoide unmittelbar in die Lebervene gelangt. Bei den erwähnten Anastomosen handelt es sich um sog. innere ECKsche Fisteln (5).

Pathohistologie der Leber bei Zirkulationsstörungen und kardialer Stauung.

Als erstes Zeichen finden sich Erweiterungen der Sinusoide in den Läppchenzentren, meist einhergehend mit einer Weitstellung der Zentralvene. Die örtlichen Leberzellplatten sind etwas komprimiert, die Zellgrenzen jedoch gut erhalten. Manchmal findet man eine leichte Fettspeicherung.

Steigert sich der Prozeß, so entstehen in den Läppchenzentren Blutseen durch Untergang von Leberzellen und Zerreißung der Sinusoidgrenzen. Zu einer richtigen Stauungsstrassenbildung kommt es dagegen äußerst selten.

Die Veränderungen in der Leber entsprechen einer Fibrose mit und ohne Umbau. Die Periportalfelder sind verbreitert, oft an den Ecken ausgezogen, und manchmal sieht man eine mehr oder minder eindrucksvolle Durchschnürung des Parenchyms.

Das Bindegewebe ist charakteristischerweise faserreich und meist ganz oder fast ganz frei von zelligen Infiltraten.

Manchmal kommen auch größere Entparenchymisierungsherde vor, vor allem in den Läppchenzentren, die vielfach auch mit deutlicher Fettspeicherung einhergehen. Auffallend ist, daß solche hypoxämischen Nekrosen fast ohne zellige reaktion sind (13).

Bei der Stauungsblutüberfüllung der Leber oder passiven Hyperämie unterteilt man folgende Stadien:

1. Stadium: die Leber ist gekennzeichnet durch eine Vergrößerung des Organs, deutliche Stauungszeichnung, hohen Blutgehalt und fehlende Veränder-

ungen der Leberzellen und der Bindegewebsmenge.

2. Stadium : charakteristisch sind Entartungsvorgänge im Parenchym, und Vermehrung von Bindegewebe.

Auf die Erweiterung der Zentralvenen und der Kapillaren der zentralen Läppchenbezirke folgt die Atrophie der Leberzellen. Die Wand der Zentralvenen ist leicht verdickt. Histologisch finden sich im Zentrum verschmälerte Leberzellbalken, die einzelne Leberzelle ist verkleinert und die Kapillarerweiterung beschränkt sich in hochgradigen Fällen nicht mehr auf das Läppchenzentrum, sonder geht auf die Peripherie über. In Fällen schwerer Stauungsatrophie der Leber finden sich nur noch wenige Zellen erhaltener Leberzellen in unmittelbarer Umgebung des Periportalfeldes.

Charakteristisch für die atrophische Stauungsleber ist der reichliche Blutgehalt des etwas schlaffen Organs mit dunkelroten eingesunkenen Zentralvenenbezirken und brauner Farbe des Leberparenchyms. Ist im Läppchenzentrum das Lebergewebe geschwunden und wird es nur noch von den erweiterten Lebervenen und Kapillaren eingenommen, so entstehen die sog. Blutseen der Stauungsleber, welche mit Endothel ausgekleidete prell gefüllte Kapillarektasien darstellen. Befällt die Atrophie größere Teile benachbarter Läppchen, so können sich zwischen den atrophischen benachbarten Leberläppchen sog. Blut-Stauungsstraßen ausbilden. Zusammenfassend kann man sagen, daß zwei Einflüsse den Untergang der Leberzellen in der Stauungsleber verursachen:

- a) der erhöhte Kapillardruck
- b) die verschlechterte Ernährung der Leberzellen , vor allem auch infolge Sauerstoffmangels des zugeführten Blutes.

Charakteristisch für die chronische Stauungsleber sind Veränderungen am Stützgewebe der Leber, die zum Bild der indu-

rierten Stauungsleber führen. Daraus ergeben sich Beziehungen zur Cirrhose cardiaque. Den Unterschied zwischen der echten Zirrhose und der Cirrhose cardiaque beschreibt VIRCHOW derart, daß bei letzterer die Verkleinerung der Leber sowie die oberflächliche Granulierung (bei chronischer Zirrhose) auf das Einsinken der atrophischen Teile zurückzuführen ist.

3. Stadium: in der Leber kommt es zu einer beträchtlichen Bindegewebsvermehrung; man spricht von einer Cirrhose cardiaque hypertrophique.

Allerdings führt nach Ansicht von PIERY, EISENMENGER und AUS DEM BUCH auch eine chronische Stauung höchsten Grades nie zum Umbau der Leber im Sinne einer echten Zirrhose, vor allem nie zur Bindegewebsvermehrung im periportalen Gewebe. PERY vertritt den Standpunkt, daß die Bindegewebsvermehrung nicht Folge der Stauung allein sein könne, daß vielmehr daneben entzündliche Vorgänge vorhanden sein müßten. Damit wäre die chronische Stauung eine Veranlagung für die echte Zirrhose.

Die Untersuchung der Kupfferschen Gitterfasern als feinstes Stützgerüst bei Stauungszuständen der Leber ermöglicht eine Antwort auf die Frage der Bindegewebsneubildung in der Leber. HERXHEIMER fand dabei "nie irgend etwas an eine echte Zirrhose Erinnerndes als Folge einer noch so hochgradigen Stauung".

Andererseits findet sich in der Tat eine Wucherung bindegewebiger Elemente, aber nur der Gitterfasern. Nach RÖSSLE und KON kommt es bei der Stauungsleber zu einer Dehnung und Streckung der Gitterfasern. Unter dem Einfluß chronischer Stauung reagieren sie mit deutlicher Verdickung. Hyperplasie und Hypertrophie der Gitterfasern in der Stau-

ungsleber müssen als raumfüllende Ersatzwucherung aufgefaßt werden.

Unter dem Einfluß schwerer Stauung kommt es schließlich zu einem Umbau der Läppchen, zum Bild der "Umgebauten chronischen Stauungsleber". Tritt noch eine beträchtliche Hyperplasie der Gitterfasern bis hin zur Umwandlung in kollagenes Bindegewebe hinzu, bekommen wir das Bild der "Chronisch indurierten atrophischen Stauungsleber". Da aber die chronische Stauung niemals zum Bild einer echten Zirrhose führen und auch keine Umbauvorgänge nach Art des Umbaus bei der echten Zirrhose hervorrufen kann, ist die Bezeichnung Stauungszirrhose fallenzulassen.

Stauungszirrhose

Diese Art der Zirrhose zählt zu den seltenen Zirrhosen und muß deshalb von der Stauungsinduration abgegrenzt werden. Diese Zirrhose bildet sich durch Stauungsvorgänge besonderer Art.

Von der echten Zirrhose unterscheidet sich diese Pseudozirrhose durch Blutstauung. Bei der Pseudozirrhose gibt es keine eigentliche Narbenbildung. Die Granulierung ist bedingt durch Druck- und Erstickungsatrophie der Epithelien, die fühlbare Verhärtung durch Vermehrung und Verstärkung der Gitterfasern. Wenn nun auch die Blutstauung als solche nicht zur narbigen Bindegewebsvermehrung führt, so steht doch außer Zweifel, daß in ^{der} Stauungsleber zirrhotische Veränderungen vorkommen. Voraussetzung ist, daß neben den gewöhnlichen Stauungsfolgen solche Vorgänge stattfinden, die als Vorstufe entzündlicher Narbenbildung unumgänglich sind. Es handelt sich um zentrale Nekrosen mit und ohne Hämorrhagien, die in großer Zahl das Lebergewebe durchsetzen. Dabei werden nicht nur die Leberzellen sondern auch die Kapillar-

wände zerstört. Neben den hämorrhagischen unterscheidet HEINRICHSBORFF noch zentrale ischämische Nekrosen. Der Ausgang beider Nekroseformen in Richtung Zirrhose ist noch nicht endgültig gesichert, weil zwischen den zentralen Nekrosen der Stauungsleber und der echten Zirrhose 'cardiaque' noch die Zwischenstadien fehlen (7).

Experimenteller Aszites

A. FISCHER legt dar, daß im Laufe von Leberschädigungen Aszitesbildung erfolgen kann. Schädigende Faktoren waren Tetrachlorkohlenstoff und eine modifizierte Ernährung.

BOLTON und BERNARD stellten fest, daß die künstliche Verengung der Vena cava inferior oberhalb der Mündung der Lebervenen, was zu venöser Stauung in der Leber und im Splanchnicusgebiet führt, in der Regel Aszitesbildung zur Folge hat. VOLLWILLER, GRINDLAY und BOLLMANN legten einen Zellophanring lose um die Vena cava inferior. Das darum wuchernde Bindegewebe verengte die untere Hohlvene auf etwa ein Viertel ihrer ursprünglichen Weite. McKEE und HYATT engten die Vena cava inferior zwischen Herz und Zwerchfell mit Hilfe eines 1 cm breiten Aluminiumringes auf die Hälfte ihres ursprünglichen Lumens ein.

In beiden Fällen tritt einige Wochen nach dem Eingriff Aszitesbildung auf, der im Durchschnitt 4 bis 6 Monate, in einigen Fällen 1 bis 2 Jahre anhält. Häufig waren Zeichen eines Kollateralkreislaufes sichtbar. Wie zu erwarten, stieg der portale Druck von 10 cm H₂O auf 20-25 cm H₂O. Biopische Untersuchungen der Leber ergaben neben Zeichen der Stauung eine beginnende periportale Fibrose.

Die Aszitesflüssigkeit wird im allgemeinen als Transsudat aufgefaßt. Für diese Annahme spricht, daß der onkotische

Druck im Serum bei Zirrhose infolge der Abnahme der Albuminkonzentration häufig erniedrigt (kleiner als 37,5 cm H₂O) und gleichzeitig der portale Druck erhöht ist. Eine weitere wichtige Erkenntnis ist die von FARNSWORTH und KRAKUSIN beobachtete Natriumretention bei Leberzirrhose. Nach RICKETTS wird Natrium von Zirrhotikern nur dann retiniert, wenn auch ein Aszites besteht. Die Ursache muß ausschließlich die venöse Stauung in der Leber sein, da nur die Einengung der Vena cava inferior proximal von den Nierenvenen eine Natriumretention zur Folge hat.

Andere wichtige Untersuchungen sprechen dafür, daß ein entscheidender Faktor der Aszitesbildung die Natriumretention infolge erhöhter Aktivität der Mineralocorticoide, in erster Linie des Aldosterons , ist. Es handelt sich dabei wahrscheinlich nicht um eine vermehrte Bildung, sondern um eine verlangsamte Inaktivierung der Hormone durch die Leber.

Ein bedeutender Befund ist die kompensatorisch vermehrte Lymphzirkulation der Leber bei Stauung wie auch bei Zirrhose. Da aber vermehrte Lymphbildung allein die Aszitesbildung noch nicht erklärt, vermutet GRAY, daß bei der stark beschleunigten Lymphbildung die Lymphkapillaren aufreißen und den Inhalt in die Bauchhöhle ergießen.

Die Aszitesflüssigkeit ist letzten Endes eine lokale Vermehrung des extrazellulären Raumes. Die Eiweißkörper treten auf dem Wege der Diffusion aus den Blutkapillaren in den extrazellulären Raum und damit auch in den Erguß über.

Für die Aszitesbildung spielen zusammenfassend folgende Mechanismen eine Rolle :

- a) Behinderung des Lymphabflusses und Erguß der vermehrt gebildeten Lymphe in die Bauchhöhle.
- b) die Natriumretention.

c) Absinken der Serumalbuminkonzentration.

d) die portale Hypertonie.

Der Aszites bei kardialer Stauung dürfte in erster Linie die Folge der Natriumretention und zum Teil auch einer Erhöhung des Kapillardruckes sein.

Die Aszitesbildung bei Leberzirrhose beruht wahrscheinlich auf einer intrahepatischen Leberstauung. Prinzipiell ist dabei die Aszitesentstehung bei Zirrhose auf denselben Mechanismus zurückzuführen, der experimentell durch Einengen der unteren Hohlvene erzeugt werden kann (5).

C. TEIL I

1. PROBLEMSTELLUNG

Mit unseren Untersuchungen wollen wir den Zusammenhang zwischen dem Blutdruck in der Pfortader und in der Vena cava inferior bei unterschiedlichen Abflußbedingungen der Galle aus dem Ductus choledochus an gesunden Hunden mit Leberzirrhose vergleichend aufzeigen. Der Untersuchung liegt die Überlegung zugrunde, daß das Gallengangsystem und das Gefäßsystem der Vena Portae wie auch der Vena cava inferior über die Lebervenen (=Zentralvene und Sinusoid) an der einzelnen Leberzelle in enge Beziehung zueinander treten.

Anhand unserer Messungen versuchen wir herauszufinden, ob eine "Verbindung" zwischen dem Gallengangsystem und der Pfortader besteht, so daß eine Druckänderung im Gallengang eine Druckänderung in der Pfortader und/oder der Vena cava inferior zur Folge hat.

Bei unseren Überlegungen gingen wir von der elektronenmikroskopisch gesicherten Tatsache aus, daß zwischen dem Lebersinus und der Gallenkapillare nur eine Schicht Leberzellen liegt, und somit die Drucktrennung lediglich von zwei Zellmembranen und dem Zytoplasma der Leberzelle aufrechterhalten wird.

Bei unserer Fragestellung stützen wir uns auch auf die Arbeiten von ROUILLER et al. (siehe Seite 3) und WHEELER und WILDGRUBE (siehe Seite 4). Einen zusätzlichen Hinweis für unsere Problemstellung fanden wir in einer Veröffentlichung von G. OHLSSON et al., die im Zusammenhang mit der Erforschung portosystemischer Shunts zeigten, daß nach irreversiblen Verschuß des Gallenganges bei Hunden portaler Hochdruck entsteht. Es wird angedeutet, daß eine Verbindung zwischen der Pfortader und dem Systemkreislauf besteht, und daß eine Druckerhöhung im Gallengang mit einem Anstieg des Drucks in der Pfortader beantwortet wird. (9)

Ferner weisen J. CHRISTIANSEN und A. SCHMIDT in ihrer Studie über cardiale Reaktionen auf kontrollierte Druckänderungen im Gallengang darauf hin, daß die Möglichkeit einer Verbindung zwischen Gallengangsystem und Kreislauf besteht. Von den Autoren wurde folgender Versuch durchgeführt: der Gallengang wurde intraoperativ distal ligiert, proximal der Ligatur eröffnet, ein Silikonkatheter eingeführt und wieder wasserdicht verschlossen. Anschließend infundierten sie portionsweise isotone NaCl-Lösung über den Katheter in den Ductus choledochus. Sie gelangten zu der obigen Schlußfolgerung durch den interessanten Umstand, daß der Druck im Gallengang trotz anhaltender Infusion, nachdem er sich auf einen neuen höheren Wert eingepegelt hatte, abfiel und dann gleichblieb. Diesen Sachverhalt demonstriert das nachstehende Diagramm:

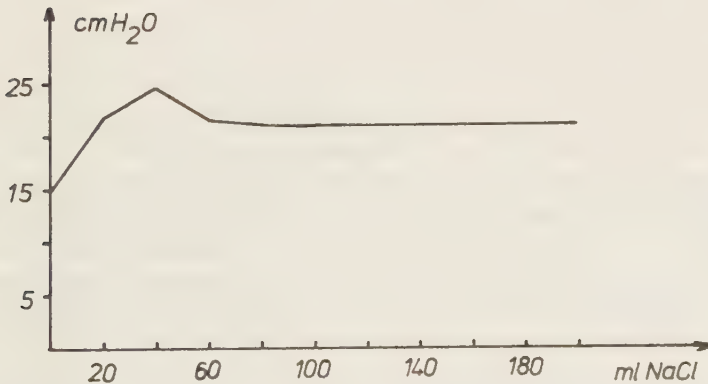


Abb. 1 : Beziehung zwischen dem Druck im Ductus choledochus und dem Volumen der infundierten Kochsalzlösung.

Nicht erfolgreich war unser Versuch und unsere Bemühungen, aus einer ganzen Reihe literarischer Quellen vergleichbare Daten und Meßergebnisse im Hinblick auf unsere Fragestellung zu erhalten (3).

2. METHODEN UND MATERIALIEN

Im Verlauf unserer Untersuchungen wurden der Druckverlauf in der Vena cava inferior und in der Vena portae an gesunden Hunden und an Hunden mit Leberzirrhose (sog. Stauungszirrhose) gemessen und dargestellt.

Bei den verwendeten Hunden handelte es sich um Basterde beiderlei Geschlechts. Narkotisiert wurden die Hunde mit 1 - 2 g Trapanal^R je nach Dauer der Operation. Bei der Operation wurden die Hunde intubiert und maschinell beatmet. Als Atemgas verwendeten wir reinen Sauerstoff. Zur Relaxation injizierten wir Pantolax^R intravenös in einer Dosierung von 0,363 mg/kg Körpergewicht. Für die Dauer der Operation erhielten die Hunde 5 %-ige Glucoselösung als Infusion.

Je nach Fragestellung wurden drei verschiedene Operationen vorgenommen.

Operationstyp I

Nach Mittelbauchlaparotomie werden nacheinander dargestellt: Vena cava inferior, Vena portae und Ductus choledochus. Letzterer wird 1 cm proximal der Mündung in das Duodenum auf eine Länge von drei Zentimetern freipräpariert. Mit einer Tabaksbeutelnaht werden jeweils in der Vena cava inferior und in der Pfortader ein Katheter fixiert und an ein Statham-Element angeschlossen bzw. der Druck mit einem Venotonometer registriert. In den Ductus choledochus wird eine T-Drainage eingelegt. Der Druck in der Vena cava inferior und in der Pfortader wird kontinuierlich aufgezeichnet bzw. mit dem Venotonometer statisch gemessen. Alle Druckmessungen erfolgen am liegenden Hund. Dabei wird das Statham-Element oder das Venotonometer mit einem Stativ seitlich am Operationstisch in Höhe des rechten Vorhofs angebracht.

Nacheinander werden folgende Messungen durchgeführt :

- a) Druckmessung in der Vena cava inferior bei intaktem Gallengang, d.h. bevor der T-Drain eingelegt wird.
- b) Druckmessung in der Pfortader bei intaktem Gallenweg.
- c) Druckmessung in der Vena cava inferior bei intaktem, je doch ligiertem Gallengang.
- d) Druckmessung in der Pfortader bei ligiertem Gallengang.
- e) Druckmessung in der Vena cava inferior nachdem der T-Drain eingelegt und abgeklemmt wird.
- f) Druckmessung in der Pfortader nachdem der T-Drain eingelegt und abgeklemmt wird.
- g) Druckmessung in der Vena cava inferior bei offener Gallengangsdrainage, so daß die Galle ungehindert durch den T-Drain abfließen kann.
- h) Druckmessung in der Pfortader bei offener T-Drainage.
- i) Druckmessung in der Vena cava inferior, nachdem die T-Drainage 10 Minuten offen war.
- k) Druckmessung in der Pfortader, nachdem die T-Drainage 10 Minuten geöffnet war.
- l) Druckmessung in der Vena cava inferior, nachdem die T-Drainage 20 Minuten geöffnet war.
- m) Druckmessung in der Pfortader, nachdem die T-Drainage 20 Minuten geöffnet war.

Operationstyp II

Bei dieser Gruppe soll durch die Operation eine Leberzirrhose (Stauungszirrhose) erzeugt werden. Wir thorakotomierten im 7. ICR rechts unter Durchtrennung der Interkostalmuskulatur. Im Operationssitus wird die Vena cava inferior dargestellt. Mit einem 10 mm breiten Teflonbändchen (Sintofil) wird die Vena cava inferior auf die Hälfte ihres Durchmessers eingeeengt. Die Einengung des Gefäßes erfolgt in einer Entfernung von 3 - 4 cm vor der Einmündung in den rechten Vorhof. Zur Infektoprophylaxe werden 10 ml einer 1 % Nebacetinlösung in die Thoraxhöhle instilliert. Danach wird die Brustwand schichtweise verschlossen. Nahtmaterialien sind Mersilene und Catgut.

Operationstyp III

Diese Operation dient der druckfreien Ableitung der Galle aus der Gallenblase in das Duodenum. Die Funktion des Sphincter oddi ist damit ausgeschaltet, ein kontinuierlicher Gallenfluß gewährleistet. Nach Mittelbauchlaparotomie werden die Gallenblase und das Duodenum dargestellt. Am Duodenum werden zwei Haltenähte angelegt. Danach wird die Gallenblase 3 - 4 cm breit eröffnet. Der Gallenblaseninhalt wird abgesaugt. Die Gallenblase wird mit dem Duodenum zweischichtig anastomosiert. Es folgen Überprüfung der Dichtigkeit der Anastomose, Revision der Bauchhöhle und schichtweiser Verschuß der Bauchdecken. Postoperativ werden die Hunde drei Tage lang parenteral ernährt. Zur Infektoprophylaxe erhalten die Tiere für drei Tage Paraxin^R 1 g / d i e intravenös verabreicht.

Beispiel einer Druckmessung in der Vena cava inferior und Vena portae mit dem Statham-Element.

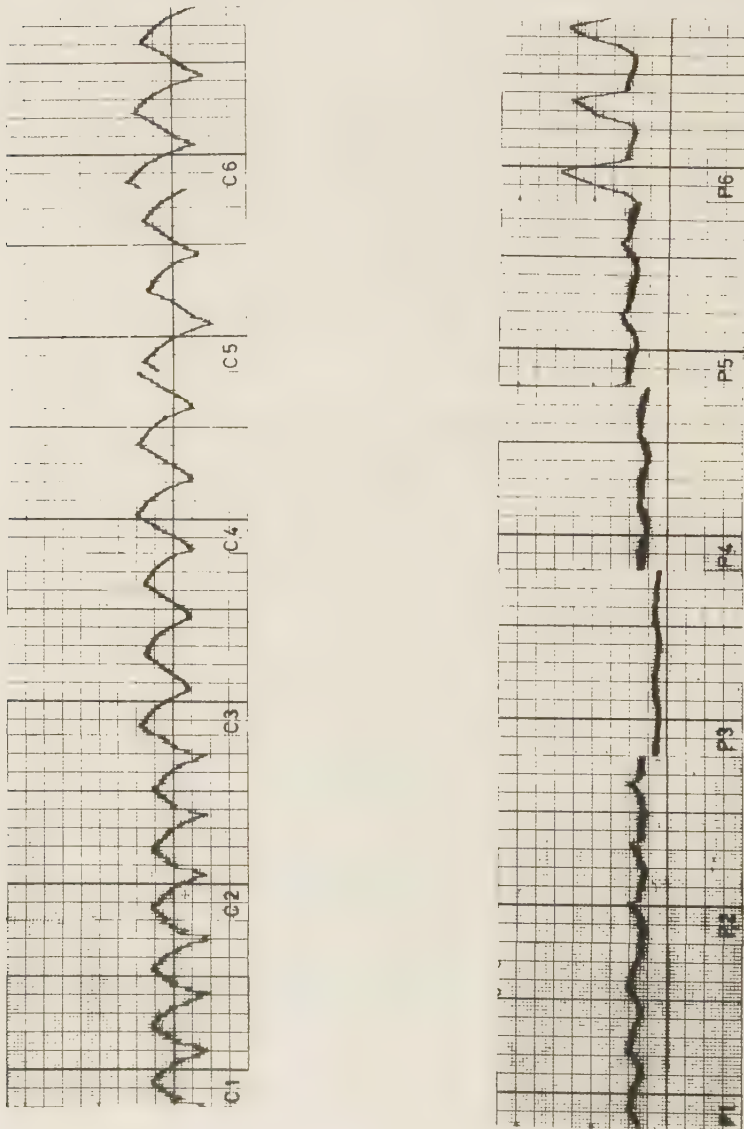
Maßstab: die untere Eichmarke entspricht auf dem Originalschreibpapier einem Ausschlag von 20 mm entsprechend einem

Druck von 10 mm Hg. Die obere Eichmarke zeigt einen Ausschlag von 40 mm entsprechend einem Druck von 20 mm Hg. Die durchgezogene Abszisse entspricht der Nulllinie.

Um den zeitlichen Verlauf der Druckwerte während des Experimentes optisch besser verfolgen zu können, wurde aus dem Schreibpapier für jede Messung ein 6 cm langes Stück ausgeschnitten. Diese Streifen wurden so zusammengefügt, daß die Nulllinie kontinuierlich verläuft und so eine Beurteilung der Druckänderungen mit einem Blick ermöglicht wird (siehe Seite 23) .

Die erste Kurve zeigt den Druckverlauf in der Vena cava inferior, die zweite den in der Pfortader.

Abb. 2 : Darstellung der Druckverläufe in der Vena cave inferior und in der Vena portae.



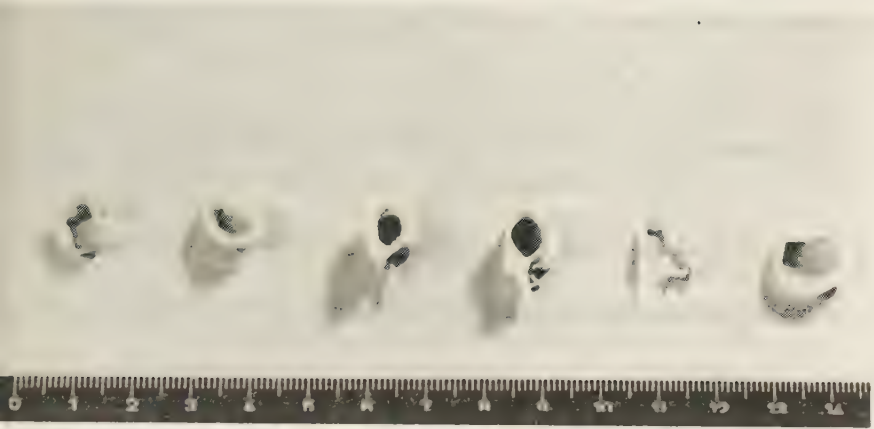


Abb. 3 : Ligatur der Vena cava inferior

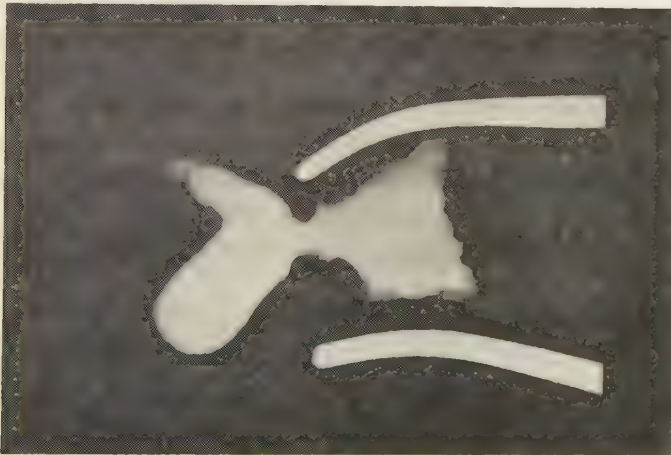


Abb. 4 : Röntgenkontrastdarstellung der Cholecystoduodenostomie

Abb. 3 : Ligatur der Vena cava inferior

Bei Hund III der Gruppe C wurde die V. cava inf. auf einer Länge von ca. fünf Zentimetern vor und nach der Ligatur von den Pleuraverwachsungen befreit, das Präparat in 5 %-iger Formalinlösung fixiert und in Serienschnitten aufgearbeitet. Man erkennt auf dem Photo deutlich die Einengung des Gefäßes auf etwa die Hälfte des Durchmessers an der Stelle der Ligatur.

Abb. 4 : Röntgenkontrstdarstellung der Choledochoduodenostomie

Bei Hund V der Gruppe C wurde das Stoma freigelegt und der Dünndarm ca. 10 cm vor und hinter dem Stoma abgeschnitten. Die Leber wurde bis auf einen kleinen Anteil um die Mündungsstelle der großen Gallenwände in die Gallenblase scharf abpräpariert. Anschließend wurde das Präparat mit isotonischer Kochsalzlösung gespült, um Gallenflüssigkeit und Dünndarminhalt zu entfernen. Danach verschlossen wir die Darmstümpfe mit 2 Klemmen und füllten das Präparat mit 30 %-iger BILIGRAFIN-Lösung. Das Röntgenbild wurde mit 42 KV und 10 mAs aufgenommen.

Links im Bild füllt sich die Gallenblase an, rechts zwischen den beiden Klemmen stellt sich das Duodenum dar.

3. DISKUSSION

Wir verglichen die Druckänderungen in der Pfortader, die Aszitesbildung und die Zirrhoseentwicklung bei den Hunden der Gruppe A, B und C (2,1).

Zunächst prüften wir die Beziehungen zwischen dem Ausgangswert und dem Druckwert in der Pfortader nach dem Einlegen der T-Drainage in den Ductus choledochus bei den Hunden der Gruppen A und B.

Tabelle 1: Druckänderung in der Pfortader nach Einlegen der T-Drainage in den Ductus choledochus im Vergleich zum Ausgangswert.

	Gruppe A	Gruppe B
Druckabfall	4 Hunde (= 67 %)	3 Hunde (= 75 %)
Druckanstieg	2 Hunde (= 33 %)	1 Hund (= 25 %)

Dabei stellten wir fest, daß das Einlegen der T-Drainage bei 4 Hunden der Gruppe A (=67 % der Versuchstiere) zu einem Abfall des Pfortaderdrucks führte, während bei 2 Hunden (= 33 % der Versuchstiere) der Druck in der Pfortader stieg.

In der Gruppe B fiel bei 3 Hunden (= 75 % der Versuchstiere) der Druck in der Pfortader ab, während er nur bei einem Hund (= 25 % der Versuchstiere) anstieg.

Dies zeigt, daß das Einlegen einer T-Drainage in den Ductus choledochus bei der Mehrzahl der Versuchstiere in beiden Gruppen zu einer Drucksenkung in der Pfortader führt.

Der ZVD stieg bei 5 Hunden (= 83 % der Versuchstiere) der Gruppe A an und fiel nur bei einem Hund (= 17 % der Ver-

suchstiere) geringfügig ab. In der Gruppe B ergab sich bei 3 Hunden (= 75 % der Versuchstiere) ein Druckabfall, während nur bei einem Hund (= 25 % der Versuchstiere) ein Druckanstieg gemessen wurde.

Der Anstieg des ZVD bei der Mehrzahl der Hunde der Gruppe A bei gleichzeitigem Abfall des Pfortaderdrucks scheint auf einer Überinfusion mit Kochsalzlösung zu beruhen. Diese Kochsalzlösung wurde zum Spülen der Meßkatheter verwendet.

In der Gruppe B zeigten der zentrale Venendruck und der Druck in der Pfortader eine gleichläufige Tendenz.

Stellen wir die Ausgangswerte der Druck in der Pfortader und in der Vena cava inferior, sowie des zentralen Venendrucks der Gruppen A und B den entsprechenden Druckwerten der Gruppe C gegenüber, so ergibt sich folgendes :

Tabelle 2 : Gegenüberstellung der Ausgangswerte der mittleren Drucke für die Hunde der Gruppen A, B und C.

	Druck in der Pfortader (mmHg)	Druck in der Vena cava inferior (mmHg)	Zentraler Venen- druck (cmH ₂ O)
Gruppe A	7,7	4,0	5,8
Gruppe C	10,3	8,4	9,5
Gruppe B	12,5	10,2	10,8

Der mittlere Druck in der Vena cava inferior bei den Hunden der Gruppe A betrug 4,0 mm Hg, in der Gruppe B 10,2 mm Hg und in der Gruppe C 8,4 mm H.

Der mittlere Druck in der Pfortader bei den Hunden der Gruppe A belief sich auf 7,7 mm Hg, bei den Hunden der Gruppe B auf 12,5 mm Hg und bei den Hunden der Gruppe C auf 10,3 mm Hg.

Für den zentralen Venendruck lauteten die mittleren Werte bei den Hunden der Gruppe A auf 5,8 cm H₂O, bei den Hunden der Gruppe B auf 10,8 cm H₂O und bei den Tieren der Gruppe C auf 9,5 cm H₂O.

Wir stellten also fest, daß der Pfortaderdruck bei den Hunden der Gruppe C zwischen dem der Gruppe A und dem der Gruppe B lag. Dabei war der Pfortaderdruck bei den Hunden der Gruppe A niedriger als bei den Hunden der Gruppe C, jedoch bei den Hunden der Gruppe B höher als in der Gruppe C.

Entsprechend verhielt sich der Druck in der Vena cava inferior.

Bezüglich des zentralen Venendrucks war der Druckunterschied zwischen den Gruppen B und C verglichen mit dem Druckunterschied in der Pfortader weit weniger ausgeprägt.

Unsere Experimente zeigten also, daß der Pfortaderdruck bei Hunden mit Leberschaden (Stauungszirrhose) gegenüber gesunden Hunden erhöht war. Wurde bei Hunden mit einer Stauungszirrhose für eine druckfreie, kontinuierliche Ableitung der Galle aus dem Gallensystem gesorgt, wie wir das durch die Cholecystoduodenostomie bei den Hunden der Gruppe C verwirklichten, so war der Druck in der Pfortader, verglichen mit gesunden Hunden, zwar noch erhöht, allerdings deutlich niedriger als bei Hunden mit Leberschaden, bei denen diese Entlastung fehlte.

Die druckfreie kontinuierliche Ableitung der Galle scheint im Experiment bei Hunden mit Leberschaden (Stauungszirrhose) eine deutliche Senkung des Drucks in der Pfortader zu bewirken.

Wir versuchten, mit Hilfe der Ligatur der Vena cava inferior bei den Hunden der Gruppen B und C eine Stauungs-zirrrose zu erzeugen.

Dieser Eingriff führte bei 2 Hunden (= 40 % der Versuchstiere) der Gruppe B zu einer histologisch gesicherten Stauungs-zirrrose. Bei 3 Hunden dieser Gruppe (= 60 % der Versuchstiere) entwickelte sich lediglich eine passive venöse Hyperämie, wobei bei einem dieser Versuchstiere die Überlebenszeit wegen massiver Aszitesbildung so kurz war (3 Monate, 22 Tage), daß sich über die passive venöse Hyperämie hinaus keine echte Stauungs-zirrrose ausbilden konnte.

Bei den Hunden der Gruppe C sollte die Zirrrosebildung durch die Stomaoperation (Cholecystoduodenostomie) abgeschwächt werden. Tatsächlich entwickelte nur ein Hund dieser Gruppe (= 20 % der Versuchstiere) eine ausgeprägte Stauungs-zirrrose. Bei 2 Hunden (= 40 % der Versuchstiere) entstand eine passive venöse Hyperämie. Ein Hund (= 20 % der Versuchstiere) zeigte eine chronische Stauung mit Stauungsinduration der Leber; ein weiteres Tier (= 20 % der Versuchstiere) zusätzlich einen Übergang in eine Stauungs-zirrrose.

Die histologischen Befunde weisen darauf hin, daß die Cholecystoduodenostomie bei chronisch venöser Hyperämie der Leber die Entstehungsrate einer Stauungs-zirrrose vermindern könnte.

Einen manifesten Aszites entwickelten in der Gruppe B 2 Hunde (= 40 % der Versuchstiere). Bei den beiden Tieren mußte die Aszitesflüssigkeit jeweils zweimal abpunktiert werden. Bei einem Versuchstier (= 20 %) stellte sich

lediglich ein passagerer Aszites ein.

In der Gruppe C bildete lediglich ein Hund (= 20 %) der Versuchstiere) einen manifesten Aszites aus, der fünfmal abpunktiert werden mußte, während 2 Hunde (= 40 % der Versuchstiere) nur einen leichten passageren Aszites zeigten.

Die Aszitesbildung ist aufgrund der Stomaoperation bei den Hunden der Gruppe C gegenüber den Hunden der Gruppe B merklich verringert.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Bei den Hunden der Gruppen B und C wurde zur Erzeugung einer Stauungszirrrose die Vena cava inferior zwischen der Leber und dem rechten Vorhof eingeeengt.

Bei den Hunden der Gruppe C stellten wir zur druckfreien kontinuierlichen Ableitung der Galle aus dem Gallensystem eine Verbindung zwischen der Gallenblase und dem Duodenum her.

An allen Hunden der Gruppen A, B und C führten wir Druckmessungen in der Vena cava inferior und in der Pfortader durch bei gleichzeitiger Registrierung des zentralen Venendrucks.

Die Druckmessungen bei den Hunden der Gruppe A dienten zur Festlegung von Druckwerten bei Normalhunden, mit denen die Druckwerte der Hunde mit Leberschaden verglichen wurden.

Nach der Operation zur Druckmessung wurden die Hunde seziert und ein Stück Lebergewebe zur histologischen Untersuchung entnommen.

Die Druckmessungen ergaben, daß das Einlegen einer T-Drainage in den Ductus choledochus zu einer Drucksenkung in der Pfortader führt.

Die druckfreie kontinuierliche Ableitung der Galle aus dem Gallensystem scheint im Experiment bei Hunden mit Leberschaden eine deutliche Senkung des Blutdrucks in der Pfortader zu bewirken.

Die histologischen Befunde (befundet von Professor Dr. Hermanek) der Lebergewebsproben der Hunde aus den Grup-

pen B und C weisen darauf hin, daß die Stomaoperation bei chronisch venöser Hyperämie der Leber die Häufigkeit der Entstehung einer Stauungszirrhose vermindern könnte.

Die Szitesbildung ist bei den Hunden mit Cholecystoduodenostomie gegenüber den Hunden ohne diese Stomaoperation merklich verringert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der druckfreie kontinuierliche Gallenabfluß über ein Cholecystoduodenostoma oder eine T-Drainage zu einer Drucksenkung in der Pfortader führt, die Aszitesbildung merklich verringert und die Entstehungsrate der Zirrhosebildung deutlich vermindert.

D. TEIL II

1. NEUE PROBLEMATIK

Im Anschluß an die von uns gewonnenen Ergebnisse stellt sich die Frage, worauf die Drucksenkung in der Pfortader bei der druckfreien kontinuierlichen Ableitung der Galle aus dem Gallensystem über eine T-Drainage oder ein Cholecystoduodenostoma beruht. In Betracht kämen entweder eine anatomische "Direktverbindung" zwischen Lebervenen- und Gallengangsystem oder ein unter diesen Bedingungen verstärkter aktiver Ionentransport vom Pfortadersystem durch die Leberzelle hindurch zum Gallengangsystem.

Zur Abklärung dieser Frage sind folgende Experimente durchgeführt worden:

2. DURCHFÜHRUNG DER EXPERIMENTE

Experiment a

Bei zwei Hunden der Gruppe B (N. 2 und 4) wurde über die T-Drainage NaCl 0,9 % verabreicht, während gleichzeitig der Choledochus kurz vor seiner Einmündung ins Duodenum abgeklemmt war.

Gleichzeitig wurde kontinuierlich der Druck in der Pfortader gemessen sowie der ZVD registriert.

Die Ergebnisse der Messungen sind aus den Tabellen 3 und 4 und aus den Kurven 1 und 2 ersichtlich.

Experiment b

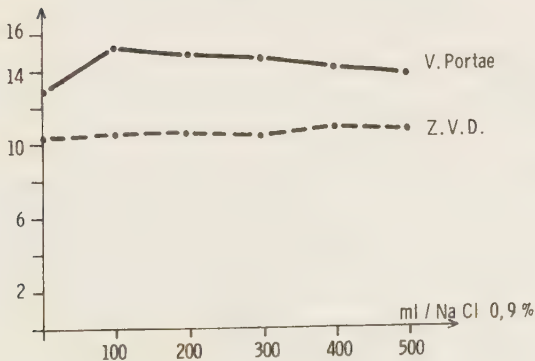
Durch einen Katheter wurde markiertes ^{22}NaJ in die Pfortader gespritzt. Gleichzeitig wurden aus dem Ductus choledochus im Abstand von 10 sec. Proben der Galle entnommen. Später (nach 5 min.) erfolgte die Probenahme im Minutenabstand.

Wir bestimmen die Menge an Galle und Radioaktivität in Form von Counts pro t.

Die Ergebnisse sind in der Kurve 3 verzeichnet.

Na Cl 0,9%	V.Portae (mm Hg)	Z.V.D. (cm H ₂ O)
0 ml	12.7	10.3
100 ml	15.1	10.5
200 ml	14.7	10.6
300 ml	14.5	10.3
400 ml	14.0	10.8
500 ml	13.7	10.7

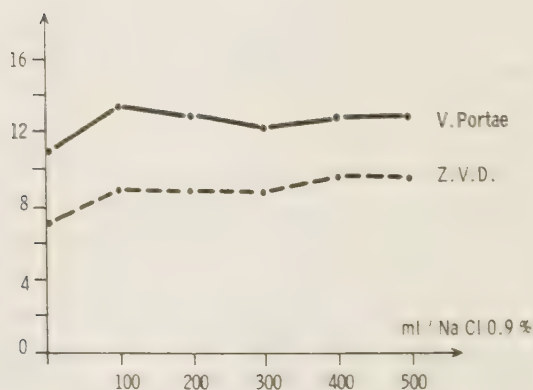
Tabelle 2: Druckänderungen in der Vene portae und Z.V.D. nach Kochsalzinjektion in der T-Drainage (Hund Nr. 2 Gruppe B).



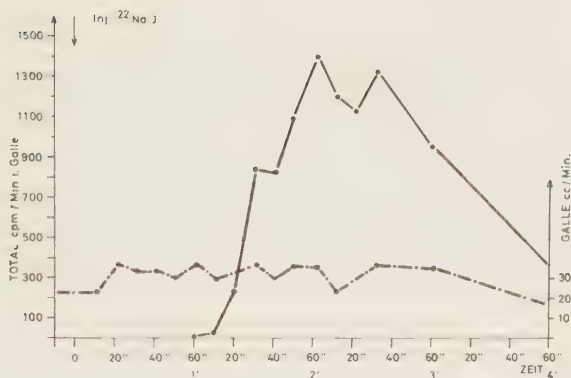
Kurve Nr. 1: Schematische Darstellung der Tabelle 2 .

Na Cl 0,9 %	V.Portae (mm Hg)	Z.V.D. (cm H ₂ O)
0 ml	10.7	7.0
100 ml	13.2	8.8
200 ml	12.9	8.7
300 ml	12.1	8.7
400 ml	12.6	9.5
500 ml	12.8	9.5

Tabelle 3 : Druckänderungen in der Vena portae und Z.V.D. nach Kochsalzinjektion in der T-Drainage (Hund Nr. 4 Gruppe B)



Kurve Nr. 2 : Schematische Darstellung der Tabelle 3 .



Kurve Nr. 3: Radioaktivität in der Galle in Form von Counts pro t nach Injektion von ^{22}NaJ in der Pfortader.

3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Experiment a

Der Druck in der Pfortader stieg nach Injektion von 100 ml NaCl 0,9 % sofort an, blieb dann aber relativ stabil. Der ZVD dagegen blieb beim Hund Nr. 2 ziemlich konstant, beim Hund Nr. 4 stieg er nach Verabreichung von 400 ml NaCl 0,9 % auf 9,55 cm H₂O .

Experiment b

Beobachten wir die Konzentrationskurve des radioaktiven Natrium in der Galle, entnommen aus dem Ductus choledochus, so stellen wir fest, daß sie zwei Peaks aufweist. Der erste Peak beruht wahrscheinlich auf dem direkten Transport des radioaktiven Natriums von der zentralen Vene durch die Leberzelle in das Gallensystem, der zweite Peak auf den Transport durch den großen Kreislauf über die Lebertelle in das Gallensystem.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der druckfreie kontinuierliche Gallenabfluß über ein Cholecystoduodenostoma oder eine T-Drainage zu einer Drucksenkung in der Pfortader führt, die Aszitesbildung merklich verringert und die Entstehungsrate der Zirrhosebildung deutlich vermindert.

Wir haben versucht, die Wirkung des Nulldrucks im Gallengangssystem auf den Druck des Pfortadersystems experimentell zu klären.

Betrachten wir die Ergebnisse von Experiment a im Vergleich mit den Ergebnissen von J. CHRISTIANSEN und A. SCHMIOT (Seite 17) so kommen wir zu der Schlußfolgerung, daß es eine "direkte" Kommunikation zwischen Gallengangssystem und zentrale Vene geben muß.

Betrachtet man die Ergebnisse von Experiment b, so folgt der Schluß, daß es einen aktiven Natriumtransport aus der Zentralvene über die Leberzelle in das Gallengangsystem geben muß. In diesem Falle hat der Ionentransport auch einen Wassertransport zur Folge.

5. KLINISCHE ANWENDUNG

Sollte das wirklich der Fall sein, so müßte die Ionenkonzentration in der Lebergalle bei Patienten mit Pfortaderhochdruck viel höher als die im Plasma sein.

In der Tat haben wir die Elektrolyte in der Lebergalle bei 3 Patienten, die in unserer Klinik wegen Pfortaderhochdrucks operiert wurden (portocavaler Shunt) gemessen. Dabei stellten wir fest, daß die Natriumkonzentration bei diesen 3 Patienten in der Lebergalle viel höher als im Plasma war (Tab. 5).

Bei gesunden Patienten ist bekanntlich die Natriumkonzentration in der Lebergalle niedriger als im Plasma.

PLASMA	LEBERGALLE
128	141
130	145
132	143

Tabelle 5: Natriumkonzentration im Plasma und Lebergalle in mval / l bei Patienten mit Leberzirrhose.

Die Frage, durch welchen Mechanismus der Nulldruck im Gallengangsystem den Pfortaderdruck, die Aszites- und Zirrhosebildung beeinflußt, konnten wir in dieser experimentellen Arbeit nicht beantworten. Dieses Problem stellt einen Ansporn weiterer Forschung dar.

E. LITERATURVERZEICHNIS

1. B. Dineiger:

Druckmessungen in der Pfortader und in der Vena cava inferior bei Hunden mit partieller Cavaligatur und Cholezystoduodenostoma.

Inaugural-Dissertation an der Chir. Univ.-Klinik
Erlangen-Nürnberg, 1977

2. H. Müllner:

Druckmessungen in der Pfortader und in der Vena cava inferior bei einem Kollektiv gesunder Hunde

Inaugural-Dissertation an der Chir. Univ.-Klinik
Erlangen-Nürnberg, 1977

3. Ernst Steinmüller:

Druckmessungen in der Pfortader und in der Vena cava inferior bei Hunden mit partieller Cavaligatur.

Inaugural-Dissertation an der Chir. Univ.-Klinik
Erlangen-Nürnberg, 1977

4. J. Christiansen et Arne Schmidt:

The canalic reaction to controlled pressure changes
in the common bile duct

Acta Chir. Scand. 136, 1970

5. J. De Boer, J. Archibald, H. G. Donnie:

An Introduction to Experimental Surgery, A Guide to
Experimenting with Laboratory Animals

Excerpta Medica, Amsterdam, American Elsevier
Publishing Company INC., New York

6. Anton Fischer:

Physiologie und experimentelle Pathologie der Leber
Akademie-Verlag, Berlin, 1959

7. C. V. Greenway and R. D. Stark:
American Journal of Physiology
Vol. 51, Seite 24 ff.
8. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie
und Histologie
V. Band, 1. Teil Leber
Springer-Verlag Berlin, 1930
9. Klinische Visite (71)
Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach a. d. R., 1972
10. Eric G. Ohlsson et al.:
Changes in portal circulation after biliary
obstruction in dogs
The American Journal of Surgery 120, July 1970
11. Wallraff:
Leitfaden der Histologie des Menschen
Urban Schwarzenberg-Verlag, 8. Aufl.
12. Wallraff:
Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen
V. Band, 4. Teil
Springer-Verlag Berlin
13. W. Welper, E. Wildhirt:
Klinisch path. Histopathologie der Leber
Thieme-Verlag Stuttgart, 1968
14. H. O. Wheeler, E. D. Ross, S. E. Bradley:
Canalicular bile production in dogs
American Journal of Physiology, Vol. 214, 1968
15. J. J. Wildgrube, U. Leuschner:
Biochem. Grundlagen und physiol. Aspekte des
Gallensäurenstoffwechsels
Zeitschrift für angewandte Gastroenterologie, 1974

LEBENS LAUF

Nachnahme: KISKINIS

Vorname: Dimitrios

Geburtsdatum: 30.1.1945

Nationalität: griechisch

Geburtsort: Neos Marmaras Chalkidikis-Griechenland

Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Ehefrau: KISKINIS, Danai, geborene Gordou

Schulbildung: a. 37. Volksschule von Thessaloniki
(Okt. 1950 - Juni 1956)
b. 5. Gymnasium von Thessaloniki
(Okt. 1956 - Juni 1963)
c. Aristoteles Universität von Thessaloniki
Medizinische Fakultät (Okt. 1964 - Dez. 1970)

Militärdienst: Griechische Armee Sanitätsoffizier
(Jan. 1971 - Jan. 1973)

Berufsausbildung: a. Als Student praktische Übung in der Chir.
Abtlg. des städtischen Krankenhauses von
Thessaloniki
(Ausseruniversitätsübung 1. Sept. 1967 -
15. Sept. 1969)
b. Als Militärarzt in der inneren Abtlg. des 266
Militärkrankenhauses (15 Juli 1971 - 20.
Juli 1972).
c. Als Assistent in der Chirurg. Abtlg. des
Stadtkrankenhauses von Thessaloniki.
(Sept. 1972 - März 1973)
d. Allgemeine Praxis in Idomeni-Kilkis gemäß
Vertrag ab März 1973 - 13. März 1974 mit
dem griechischen Gesundheitsministerium.
e. Seit 1.6.1974 wiss. Assistent an der Chirurg.
Universitätsklinik der Universität Erlangen/
Nürnberg

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30

Tel. 09131-26197